

Meldung von UE + UAW aus klinischen Prüfungen

ANWALTSKANZLEI STRÄTER

Burkhard Sträter

Kronprinzenstraße 20
53173 Bonn
Tel. : ++49-228-93454-0
Fax. : ++49-228-93454-54
Mail@kanzlei.straeter.de
www.KanzleiStraeter.de

Vergleich des Meldesystems nach § 63 b + § 13 GCP-VO

Adressaten:

- § 63 b ® Zulassungsbehörden
- § 13 GCP-VO ® Überwachungsbehörden
 Wer im PEI und BfArM ?
- ® EK
- ® Investigator

§ 29 Abs. 1 S. 8 AMG entfällt !

Pharmakovigilanz in klinischen Prüfungen

I. Teil

® Anforderungen nach §§ 12, 13 GCP-VO

II. Teil

® Anforderungen bei gleichzeitiger Meldepflicht nach § 63 b AMG

Pharmakovigilanz in klinischen Prüfungen

§ 12 Abs. 4 GCP-VO Meldung des Prüfers an Sponsor
~ Art. 16 EU-RL

UE alle unter Angabe der Codenummer

Ausnahme: Prüfplanregelung

Code-Nr.: § 3 Abs. 5 Prüfplan

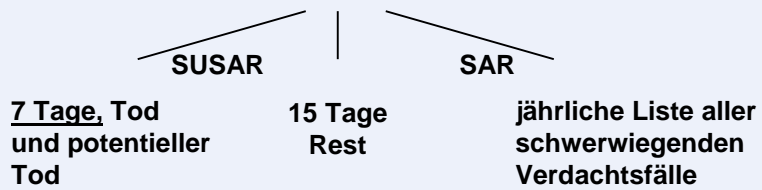
**Pseudonymisierung durch
Identifizierungscode**

- § 12 Abs. 6
- bei Tod erforderliche zusätzliche Auskünfte an EK, BOB und Sponsor (auf Anforderung?)
 - keine personenbezogenen Daten!

§ 13 Pflichten des Sponsors Dokumentation + Meldung an BOB + EK

- Abs. 1 Dokumentation – Abgabe auf Anforderung aller Meldungen und Informationen

- Abs. 2 Anzeige von UAW's an BOB + EK



Pseudonymisierung durch Identifizierungscode

§ 13 Pflichten des Sponsors Meldung an Prüfer

Todes- + potentieller Todesfall
7 Tage (!)

Rest SUSAR
soweit zutreffend!
§ 13 Abs. 2

jährliche Liste
§ 13 Abs. 5

§ 13 Abs. 3



Prüfer (+)



Prüfer (+)



Prüfer (-) ?

Pseudonymisierung durch Identifizierungscode

§ 13 Pflichten des Sponsors Meldung an Prüfer

EU/Kom. Guidance 6.3.1.3

- relevant information about SUSAR's
- 6.4 - findings that could affect safety
 - if appropriate line listing and blinded

→ keine entsprechende
nationale Umsetzung

Entblindung von UAW Eu-Com. Guidance:

6.3.1.8 Managing adverse reactions/events in blinded trials

- general rule: codes should be broken by sponsor
- recommendations: only for that specific patient ...
 - the blind be maintained for personnel,
responsible for
 - data analysis and interpretation,
study's conclusion

6.4 How to inform the investigators?

... when possible and appropriate, the blind be maintained
and the risk of inadvertently informing ... should be avoided.

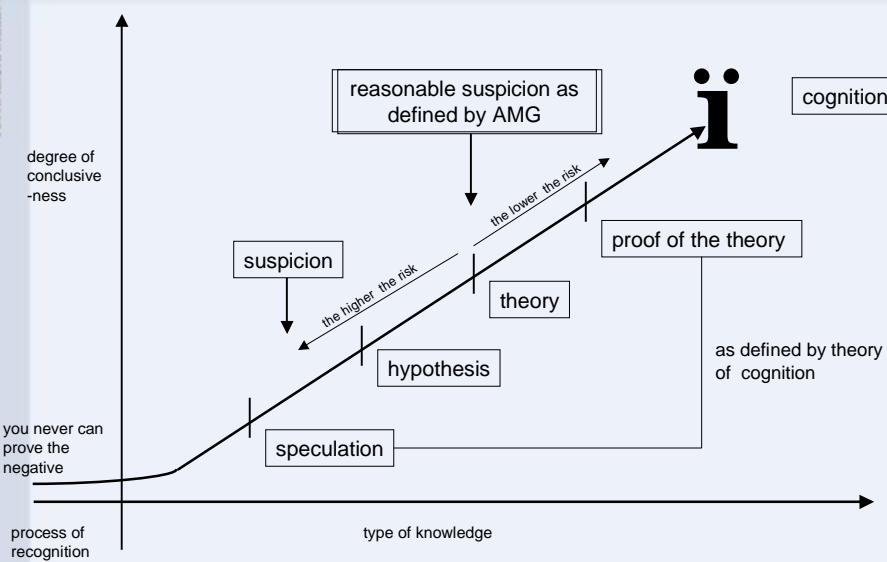
Meldepflichtiger Verdachtsfall § 13 Abs. 2 + 3

6.2.2 EU-Kom. Guidance

„All adverse events judged by either the investigator or the sponsor as having a reasonable suspected causal relationship to an investigational medicinal product qualify as adverse reactions.

The causality assessment given by the investigator should not be overruled by the sponsor. If the sponsor disagrees with the investigator's causality assessment, both, the opinion of the investigator and the sponsor should be provided with the report.“

In Case of Doubt: Pro Risk



Verdachtsfall: Def. 3. Bekanntmachung für UAW Meldung für zugelassene AM

Ein Verdachtsfall einer Nebenwirkung liegt vor, wenn die

- (1) beim Patienten
- (2) beobachtete (Meldequelle)
- (3) schädliche und unbeabsichtigte Begleiterscheinung
- (4) mit der Gabe des Arzneimittels
- (5) im zeitlichen Zusammenhang steht
- (6) und sie nicht nach angemessener Recherche als evident auf andere Weise als durch die Gabe des Arzneimittels verursacht angesehen werden muss.

~ 6.3.1.6.1 EU-Guidance

ICH (E 2 A) – III. A. What should be reported? - Verdachtsfall 3 -

1. Single cases of serious, unexpected ADRs

„Many terms and scales are in use to describe the degree of causality (attributability) between a medicinal product and an event, such as certainly, definitely, probably, possibly or likely related or nor related. Phrases such as „plausible relationship“, „suspected causality“, or „causal relationship cannot be ruled out“ are also invoked to describe cause and effect. However, there is currently no standard international nomenclature. The expression „reasonable causal relationship“ is meant to convey in general that there are facts (evidence) or arguments to suggest a causal relationship.“

Unterschiede § 63 b zu § 13 GCP-VO

- Meldeschwelle bei klinischer Prüfung
Verdachtsfall ist kein Event

siehe auch IND-USA + ICH Guideline

- zur Vermeidung von Aufwand und Inkonsistenzen:
Verdachtsfall wie definiert in 3. Bekanntmachung,
d. h. ist kein begründeter Verdacht

Herkunft der SUSARs und Fälle im Jahresbericht - Eu-Com. Guidance

- aus der betroffenen Studie (+)
- aus anderen parallel laufenden Studien ?
- aus dem Vertrieb im In- und Ausland ?
 - EU-Com. Guidance 6.3.1.1.1
associated with IMP(s) and which occur
 - in the concerned trial
 - IMP has no MA in EU + EEA

in addition:

- in another trial conducted by the same sponsor in EU or non EU
- spontaneous reports or publications

Herkunft der Verdachtsfälle

National: keine Regelung ® Rückgriff auf EU-Guidance

→ Zul. in EU + EWR

→ nur aus betroffener Studie

→ keine Zul. in EU + EWR

→ aus weiteren Studien desselben Sponsors

→ Spontanberichte und Publikationen

Pharmazeutische Mängel von Prüfpräparaten § 14 Abs. 1 a PharmBetr.V

Zuständig: Stufenplanbeauftragter und Sponsor

→ Mängel + Beanstandungen erfassen,
dokumentieren, ggfl. Vertrieb stoppen

→ (potentiellen) Rückruf an Landesbehörde
melden

Pharmazeutische Mängel von Prüfpräparaten § 14 Abs. 1 a PharmBetr.V

Problem: Stufenplanbeauftragter ® PU

Sponsor ® verantwortlich für PrüfAM

Ist Sponsor PU?

siehe auch § 9 AMG

Meldung von UAWs vor und nach Zulassung nach § 63 b

UAWs generell § 63 b:

Zulassungsantrag

Zulassungsbescheid

Meldepflicht (-)
auch nicht an
Landesbehörde

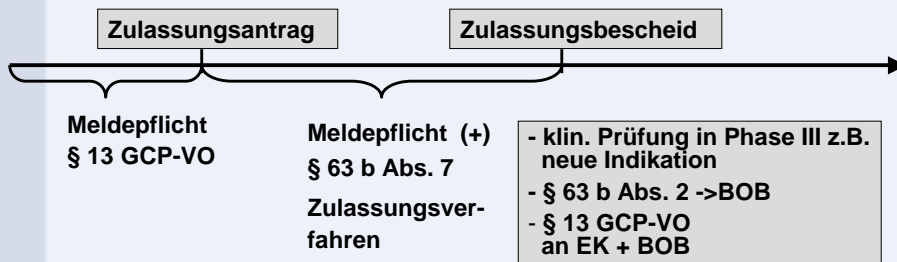
§ 63 b Abs. 7
Antragsteller in der
Meldepflicht (+)

gem. 3. Bekannt-
machung des BfArM
§ 63 b Abs. 2

Problem: Stufenplanbeauf-
tragter zuständig?

Meldung von UAWs vor und nach Zulassung nach § 13 GCP-VO

UAWs aus klinischen Prüfungen I § 13 GCP-VO:



Konsequenzen I Meldung an **EK**

Bei klin. Prüfungen mit zugelassenen AM:

Verdachtsfälle (3. Bekanntmachung) von schwerwiegenden Nebenwirkungen

· an federführende (!) EK

→ SUSAR (7/15 Tage)

→ SESAR (Jahresbericht)

· Herkunft ?

Konsequenzen II

Meldepflicht bei klin. Prüfungen mit zugelassenen AM an **EK:**

· **Herkunft ?** - Detailed Guidance

→ PrüfAM in EU zugelassen

- nur aus betroffener Studie

→ PrüfAM nicht in EU zugelassen

- zusätzlich aus anderen Studien
desselben Sponsors, Spontanmeldungen
und Publikationen

Konsequenzen III

Meldung an **BOB**

Bei klin. Prüfungen mit zugelassenen AM:

Verdachtsfälle (i. S. d. 3. Bekanntmachung – EU Com.
6.3.1.6.1 minimum criteria) von schwerwiegenden UAW

· **ans BfArM / PEI**

→ SUSAR mit Zul.-Nr. (§ 63 b) + klin. Prüf.-Nr. (§ 13 GCP-VO)

Cave: 7 Tage bei Todes- oder potentieller Todesfall

→ SESAR aus der EU nur Zul.-Nr. (§ 63 b) nur an den MS, in dem SUSAR aufgetreten ist

→ SAR – Jahresbericht – gesondertes Dokument neben PSUR

Konsequenzen IV Meldung an BOB

Bei klin. Prüfungen mit zugelassenen AM:

Herkunft der SUSAR?

- Detailed Guidance

- PrüfAM in EU zugelassen:

- aus der betroffenen Studie
 - bei multinationaler Studie auch aus anderen Staaten
 - § 13 GCP-VO - § 63 b
- aus DE außerhalb der Studie (+) § 63 b!
- aus anderen MS der EU außerhalb der Studie (-) § 63 b letzter Fassung!
- aus Drittstaaten außerhalb der Studie (+) § 63 b letzter Fassung!



Beschränkung nach Detailed Guidance greift nur bei Meldung an EK

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit